

Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra hepatitis A en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto
Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra hepatitis A en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2021

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dr. Ericson Gutiérrez Ingunza
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

***Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra hepatitis A en niños expuestos
e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Serie Revisiones rápidas N° 11-2021***

Autores

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Dirección General, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra hepatitis A en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Diciembre de 2021. Serie Revisiones Rápidas N° 11-2021.

Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra hepatitis A en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Serie Revisiones rápidas N° 11-2021

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN	11
II.	OBJETIVO.....	12
III.	MÉTODO.....	12
3.1	Formulación de pregunta PICO	12
3.2	Criterios de elegibilidad.....	13
3.3	Estrategia de búsqueda	13
3.4	Selección de evidencia y extracción de datos.....	13
IV.	RESULTADOS.....	13
4.1.	Características de los estudios incluidos.....	14
4.2.	Principales hallazgos	14
4.3.	Recomendaciones sobre la vacunación contra VHA en niños con VIH	17
V.	CONCLUSIONES	18
VI.	CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	18
VII.	DECLARACIÓN DE INTERÉS	19
VIII.	FINANCIAMIENTO	19
IX.	REFERENCIAS.....	20
X.	ANEXOS.....	23
ANEXO 1.	Estrategias de búsqueda.....	24
ANEXO 2.	Flujograma de selección de estudios	28
ANEXO 3.	Motivo de exclusión de artículos durante lectura a texto completo	29
ANEXO 4.	Características de los participantes y estudios incluidos	30
ANEXO 5.	Características de las intervenciones	32
ANEXO 6.	Resumen de inmunogenicidad de las vacunas contra VHA según dosis	33

MENSAJES CLAVE

- En los diferentes estudios, la seroprevalencia inicial de anticuerpos contra el virus de la hepatitis A (VHA) fue muy baja, con una mediana de 12.2%, lo cual indica una gran proporción de niños infectados o expuestos a VIH susceptibles a infección por VHA.
- La aplicación de una primera dosis de vacuna contra VHA produjo una mediana de seroconversión de 76.7%, mientras que una segunda dosis alcanzó una mediana de seroconversión del 98%.
- El estado inicial de linfocitos T CD4+ fue un importante predictor de la concentración de anticuerpos contra el VHA tras la inmunización. Un mayor recuento o porcentaje inicial de CD4 se asoció con mayor seroconversión, títulos de anticuerpos más altos y mayor probabilidad de mantener seropositividad 18 meses después de la segunda dosis.
- Resultados de un único estudio muestran que 18 meses después de la aplicación de la segunda dosis de la vacuna contra VHA, un 8.3% de niños dejaron de tener anticuerpos protectores contra el VHA.
- Resultados de un único estudio muestran que la aplicación de una tercera dosis de vacuna contra VHA 18 meses después de la segunda dosis, no alteró el porcentaje personas con seroconversión, pero produjo mayores concentraciones de anticuerpos que quienes solo recibieron dos dosis.
- La vacunación contra el VHA en niños infectados o expuestos al VIH produjo eventos adversos leves y en su mayoría autolimitados. La carga viral media de VIH no varió en los niños con VIH vacunados.
- El NIH de Estados Unidos, y el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia recomiendan dos dosis de vacunas contra VHA en niños con VIH a los 12 y 18 meses. El Ministerio de Salud Pública de Ecuador recomienda solo una dosis a los 12 meses. La Organización Mundial de la Salud recomienda la inmunización contra VHA con un esquema de dos dosis en grupos de riesgo de contraer hepatitis A e inmunodeprimidos.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES.

La inmunización de niños infectados o expuestos al VIH representa una estrategia fundamental para reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación, cuyo riesgo es marcadamente elevado en esta población debido al compromiso del sistema inmune. Sin embargo, una menor cantidad de niños con VIH logran inmunidad protectora y aquellos que lo hacen pueden experimentar una disminución mayor y más rápida de la inmunidad. La importancia de prevenir la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) en el contexto de la coinfección con VIH radica en que la inmunosupresión asociada al VIH puede incrementar la duración, virulencia y patogenicidad del VHA, a su vez que la infección por VHA puede afectar el curso de la enfermedad por VIH.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible en relación a la eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra hepatitis A en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

MÉTODO

Búsqueda electrónica de estudios publicados en español o inglés en PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS hasta el 27 de noviembre de 2021. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en PubMed y repositorios de organismos elaboradores de Guías de Práctica Clínica. La selección de estudios fue desarrollada por un solo revisor.

RESULTADOS

Se incluyeron diez estudios para la evaluación de la eficacia y seguridad y cuatro documentos para la evaluación de las recomendaciones de uso de vacunas contra hepatitis A en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Seroprevalencia contra VHA al inicio del estudio

El porcentaje de participantes con presencia de anticuerpos contra VHA al inicio de estudio fue generalmente bajo (mediana: 12.2%; rango: 2.9% a 48.3%).

Inmunogenicidad de las vacunas contra VHA

Tras una primera dosis de inmunización contra el VHA, la seroconversión se produjo en un 68.6% a 87.1% de participantes (mediana: 76.7%). Tras una segunda dosis, el porcentaje de seroconversión se

ubicó en el rango de 84.5% a 100% (mediana: 98%). El porcentaje o recuento inicial de CD4 fue un importante predictor de la concentración de anticuerpos. Un único estudio evaluó el efecto de una tercera dosis de vacuna contra el VHA aplicada 18 meses después de la segunda dosis, obteniendo seropositividad de 97%, con un 76% con altos títulos de anticuerpos (≥ 250 mIU/mL). El título medio de anticuerpos fue mayor con tres dosis, comparado con dos dosis de vacuna (602 vs. 287 mUI / ml; $p < 0,0001$).

Eventos adversos asociados a la vacunación

La vacunación contra el VHA en niños infectados o expuestos al VIH produjo eventos adversos leves y en su mayoría autolimitados. La carga viral media de VIH no varió en los niños con VIH vacunados.

Duración de la protección después de la inmunización

Se evaluó la presencia de anticuerpos contra el VHA habiendo transcurrido 18 meses después de la aplicación de la segunda dosis de la vacuna. De 120 participantes, 108 (90%) tenían títulos de anticuerpos protectores persistentes, mientras que 12 (10%) no los tenían. Entre quienes no los tenían, dos participantes nunca presentaron respuesta protectora, nueve tuvieron títulos de anticuerpos de ≥ 20 a ≤ 250 mUI/mL tras la segunda dosis, y uno tuvo títulos de anticuerpos de 329 mUI/mL tras la segunda dosis. Los sujetos con bajas respuestas de anticuerpos después de dos dosis de la vacuna contra el VHA tuvieron menor probabilidad de mantener seropositividad 18 meses después que aquellos con altas respuestas de anticuerpos ($p = 0.0003$).

Recomendaciones sobre la vacunación contra VHA en niños con VIH

El NIH de Estados Unidos, y el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia recomiendan dos dosis de vacunas contra VHA en niños con VIH a los 12 y 18 meses. El Ministerio de Salud Pública de Ecuador recomienda solo una dosis a los 12 meses. La Organización Mundial de la Salud recomienda la inmunización contra VHA con un esquema de dos dosis en grupos de riesgo de contraer hepatitis A e inmunodeprimidos.

CONCLUSIONES

- En los diferentes estudios, la seroprevalencia inicial de anticuerpos contra el virus de la hepatitis A (VHA) fue muy baja, con una mediana de 12.2%, lo cual indica una gran proporción de niños infectados o expuestos a VIH susceptibles a infección por VHA.
- La aplicación de una primera dosis de vacuna contra VHA produjo una mediana de seroconversión de 76.7%, mientras que una segunda dosis alcanzó una mediana de seroconversión del 98%.

- El estado inicial de linfocitos T CD4+ fue un importante predictor de la concentración de anticuerpos contra el VHA tras la inmunización. Un mayor recuento o porcentaje inicial de CD4 se asoció con mayor seroconversión, títulos de anticuerpos más altos y mayor probabilidad de mantener seropositividad 18 meses después de la segunda dosis.
- Resultados de un único estudio muestran que 18 meses después de la aplicación de la segunda dosis de la vacuna contra VHA, un 8.3% de niños dejaron de tener anticuerpos protectores contra el VHA.
- Resultados de un único estudio muestran que la aplicación de una tercera dosis de vacuna contra VHA 18 meses después de la segunda dosis no alteró el porcentaje personas con seroconversión, pero produjo mayores concentraciones de anticuerpos que quienes solo recibieron dos dosis.
- La vacunación contra el VHA en niños infectados o expuestos al VIH produjo eventos adversos leves y en su mayoría autolimitados. La carga viral media de VIH no varió en los niños con VIH vacunados.
- El NIH de Estados Unidos y el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia recomiendan dos dosis de vacunas contra VHA en niños con VIH a los 12 y 18 meses. El Ministerio de Salud Pública de Ecuador recomienda solo una dosis a los 12 meses. La Organización Mundial de la Salud recomienda la inmunización contra VHA con un esquema de dos dosis en grupos de riesgo de contraer hepatitis A e inmunodeprimidos.

PALABRAS CLAVE: Niño, Preescolar, Adolescente, Infecciones por VIH, Vacunas contra la Hepatitis A.

I. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un grave problema de salud pública, y una amenaza para la salud de los niños y adolescentes (1,2). El riesgo de transmisión durante el parto cuando la madre está infectada con el virus, situaciones de abuso sexual, y acceso y uso limitado a servicios de salud sexual los convierten en una población física y socialmente vulnerable a la infección (2).

Se estima que 1.3 millones de mujeres con VIH quedan embarazadas cada año, cifra que se mantiene estable desde 1999 (3). Sin embargo, la incidencia de VIH en la población pediátrica se ha reducido considerablemente entre el 2000 y el 2018, mostrando una reducción de más de 60% en el número anual de nuevas infecciones en niños entre 0-14 años (3). Esto se explica fundamentalmente debido al éxito en los programas de prevención de la transmisión vertical del VIH de madre a hijo, tanto en países desarrollados, como en vías de desarrollo (3,4). Debido a ello, en la actualidad, la mayoría de niños nacidos de madres con VIH no están infectados, sino que constituyen una población que recibe la denominación de niños expuestos al VIH pero no infectados (HEU, por sus siglas en inglés) (3–5).

El curso natural de la enfermedad en niños infectados con VIH muestra una enfermedad de rápida progresión y con cargas virales más elevadas que en los adultos, y con mayor frecuencia de infecciones bacterianas invasivas recurrentes e infecciones oportunistas más agresivas (6). Del mismo modo, los niños expuestos al VIH pero no infectados muestran mayor frecuencia y severidad de infecciones que sus pares no expuestos, especialmente durante los dos primeros años de vida (4,5). Por tanto, la inmunización de los niños infectados o expuestos al VIH representa una estrategia fundamental para reducir la carga de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación, cuyo riesgo es marcadamente elevado en esta población debido al compromiso del sistema inmune (7).

Sin embargo, los niños infectados y expuestos al VIH pero no infectados, presentan una respuesta a las vacunas menor que los niños no infectados, con una menor cantidad de niños que logran una inmunidad protectora y aquellos que lo hacen pueden experimentar una disminución mayor y más rápida de la inmunidad (8). En adición a ello, los niños nacidos de mujeres infectadas por VIH tienen entre una probabilidad entre 30 y 70% más alta de estar inmunizados de forma incompleta (7).

Los factores asociados a la menor respuesta observada en la respuesta a las vacunas en los niños infectados o expuestos al VIH no están del todo esclarecidos, pero podrían involucrar diferentes mecanismos, incluyendo un recuento bajo de CD4 que puede afectar los mecanismos que conducen a

la inducción y el mantenimiento de la memoria inmunológica de los antígenos de las vacunas, una menor transferencia de IgG a través de la placenta de madres con infección por VIH, la exposición a antiretrovirales, una menor duración de la lactancia materna, mayor exposición a infecciones maternas como citomegalovirus, exposición a coinfecciones y un estado nutricional deficiente (5,9).

La importancia de prevenir la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) en el contexto de la coinfección con el VIH radica en que la inmunosupresión asociada al VIH puede incrementar la duración, virulencia y patogenicidad del VHA, a su vez que la infección por VHA puede aumentar la carga viral del VIH-1 que puede no regresar a valores iniciales después de resuelta la infección y reanudado el tratamiento antirretroviral de gran actividad, afectando el curso de la enfermedad por VIH (9,10). La interacción recíproca entre ambos virus puede conducir a un incremento de la morbilidad y mortalidad (10).

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible en relación a la eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra hepatitis A en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad de las vacunas contra hepatitis A en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana y cuáles son sus recomendaciones de uso?

Tabla 1. Pregunta PICO

Población	Niños infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o expuestos al VIH pero no infectados (HEU)
Exposición	Vacunación contra Hepatitis A
Comparación	No aplica
Desenlaces	• Seroprevalencia contra VHA al inicio del estudio • Inmunogenicidad de las vacunas contra VHA • Eventos adversos asociados a la vacunación • Duración de la protección después de la inmunización • Recomendaciones de vacunación contra VHA en niños con VIH

3.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Tipos de estudio: ensayos clínicos o estudios observacionales.
- Estudios en población pediátrica menor de 18 años infectada con VIH o expuesta pero no infectada.

Criterios de exclusión

- Artículos de revisión, editoriales, cartas al editor o resúmenes de congresos.
- Estudios in vitro o en modelos animales.

3.3 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica de estudios publicados en idioma español o inglés en PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS hasta el 27 de noviembre de 2021. En PubMed, se empleó el filtro para identificación de estudios en población pediátrica propuesto por Leclercq *et al* (11). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en PubMed y repositorios de organismos elaboradores de Guías de Práctica Clínica para recuperar información respecto a las recomendaciones de uso de vacunas contra hepatitis A en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información se muestran en el **Anexo 1**.

3.4 Selección de evidencia y extracción de datos

Las referencias identificadas en cada fuente de información fueron importadas a Zotero donde se removieron los registros duplicados. La selección de estudios fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La información relevante de cada estudio seleccionado, incluyendo el nombre del primer autor, año y lugar de realización, características de la población y resumen de los principales hallazgos fue exportada a una matriz previamente diseñada en Microsoft Excel.

IV. RESULTADOS

Se identificó un total de 1429 registros potencialmente relevantes en las fuentes de información. Tras la remoción de duplicados, y la lectura de títulos y resúmenes fueron preseleccionadas 23 referencias

para lectura a texto completo. Finalmente, se incluyeron diez estudios para la evaluación de la eficacia y seguridad (12–21) y cuatro documentos (22–25) para la evaluación de las recomendaciones de uso (**Anexos 2 y 3**).

4.1. Características de los estudios incluidos

Los estudios fueron desarrollados en África (Sudáfrica), Europa (Países Bajos, Suiza, España, Italia), América (Brasil, Estados Unidos) y Asia (Tailandia), y publicados entre el 2005 y el 2020. El número de participantes incluidos varió entre 39 y 235. Tres estudios tuvieron un diseño observacional (14,18,19) y cuatro estudios tuvieron un diseño experimental (12,13,15–17,20,21). Nueve estudios incluyeron a niños diagnosticados con infección por VIH (12–15,17–21) y un estudio incluyó a niños expuestos a VIH pero no infectados (16). El porcentaje de participantes del sexo masculino varió entre 43% y 56%. El porcentaje de participantes sometidos a tratamiento antirretroviral varió entre 79% y 100%. Seis estudios fueron financiados por fondos gubernamentales o universitarios (12,13,15–17,21), mientras que cuatro estudios no declararon sus fuentes de financiamiento (14,18–20). El detalle de las características de los participantes y estudios incluidos se describe en el **Anexo 4**.

En relación a las intervenciones, ocho estudios experimentales, inmunizaron a los niños con vacunas inactivadas producidas por los laboratorios Sanofi Pasteur (Avaxim®), GlaxoSmithKline (Ambirix®, Havrix®, Twinrix®), Berna Biotech (Epaxal®) y Merck (Vaqta®). Un estudio empleó una vacuna virosomal (17). Seis estudios emplearon solo vacunas contra VHA (15–18,20,21), mientras que un estudio incluyó una vacuna combinada de VHA/VHB (12) y un estudio empleó ambos tipos de vacuna (13). Los detalles respecto a las características de las intervenciones se detallan en el **Anexo 5**.

4.2. Principales hallazgos

4.2.1. Seroprevalencia contra VHA al inicio del estudio

El porcentaje de participantes con presencia de anticuerpos contra VHA al inicio de estudio fue generalmente bajo (mediana: 12.2%; rango: 2.9% a 48.3%), lo cual muestra un gran porcentaje de la población infantil infectada o expuesta a VIH susceptible de enfermar con hepatitis A.

Tabla 1. Presencia de anticuerpos protectores contra VHA al inicio del estudio

Nº	Autor, año	País de realización	Presencia de anticuerpos contra VHA al inicio del estudio
1	Crisinel, 2012 (13)	Suiza	48.3% (42/87)
2	Belderok, 2013 (12)	Países bajos	16.25% (13/80)
3	Saksawad, 2011 (17)	Tailandia	13.6% (44/60)
4	Sudjaritruk, 2011 (20)	Tailandia	12.2% (12/98)
5	Fernández-Ibieta 2009 (14)	España	12% (15/121)
6	Sticchi, 2015 (19)	Italia	7.7% (3/39)
7	Mutsaerts 2020 (16)	Sudáfrica	2.9% (1/35)

4.2.2. Inmunogenicidad de las vacunas contra VHA

Ocho estudios (12,13,15–18,20,21) evaluaron la seroconversión tras la aplicación de vacunas contra VHA en niños infectados o expuestos a VIH (usualmente definida como concentración de anticuerpos anti-HVA ≥ 20 mIU/mL). Tras una primera dosis, la seroconversión se produjo en un 68.6% a 87.1% de participantes (mediana: 76.7%). Tras una segunda dosis, el porcentaje de seroconversión se ubicó en el rango de 84.5% a 100% (mediana: 98%).

A pesar de la alta tasa de seroconversión tras recibir dos dosis de vacuna contra la VHA, el recuento inicial de CD4 fue un importante predictor de la concentración de anticuerpos. En el estudio de Crisinel (13), 60% de niños con recuento inicial de CD4 < 750 células/uL obtuvo títulos de anticuerpos ≥ 250 mIU/mL, en comparación con 100% de niños con recuentos más altos de CD4. En el estudio de Saksawad (17), ningún niño con CD4 $< 15\%$ al enrolamiento logró seroconversión tras una primera dosis, y tras una segunda dosis obtuvieron menor concentración de anticuerpos, en comparación a quienes tuvieron CD4 $> 24\%$ o entre 15%-24% ($p=0.002$ y $p=0.001$, respectivamente). En un análisis multivariado desarrollado por Siberry (18), un recuento de CD4 $\geq 25\%$ fue un predictor positivo de seropositividad tras la inmunización con dos dosis de vacuna contra VHA. Del mismo modo, Sudjaritruk (20) identificó en un análisis multivariado que un recuento mayor de CD4 en el enrolamiento fue un factor predictor para alcanzar una alta respuesta de anticuerpos (títulos ≥ 250 mIU/mL). Finalmente, en el estudio de Weinberg (21), un porcentaje inicial de CD4 $\geq 25\%$ se asoció significativamente con la presencia de anticuerpos anti-VHA ≥ 250 mIU/mL.

Un único estudio desarrollado por Weinberg (21) evaluó el efecto de aplicar una tercera dosis de vacuna contra el VHA en un subgrupo de participantes del estudio principal. Esta tercera dosis se aplicó como mínimo 18 meses después de la segunda dosis y obtuvo seropositividad en el 97% de los voluntarios, con un 76% que lograron altos títulos de anticuerpos (≥ 250 mIU/mL). El porcentaje de participantes que logró altas tasas de respuesta de anticuerpos fue mayor después de la tercera dosis que después de la segunda dosis ($p=0.0002$), y el título medio de anticuerpos fue significativamente mayor después de tres dosis de vacuna que después de dos dosis de vacuna (602 vs. 287 mUI / ml; $p<0,0001$).

4.2.3. Eventos adversos asociados a la vacunación

En el estudio de Gouvea (15), 18.8% niños con VIH (6/32) y 11.1% (3/27) con seroreversión presentaron eventos adversos, siendo los más frecuentes: vómitos o diarreas y dolor muscular (tres participantes), así como fatiga y fiebre (dos participantes). En el estudio de Mutsaerts (16), no se reportaron eventos adversos serios, mientras que los eventos adversos locales y sistémicos fueron similares entre expuestos pero no infectados al VIH y no expuestos al VIH. En el estudio de Saksawad (17) no se informó eventos adversos sistémicos, y solo un participante informó dolor leve en el sitio de la inyección que se resolvió en 24 horas. En el estudio de Sudjaritruk (20), la única reacción adversa informada en 7.1% de participantes (7/99) fue dolor leve en el sitio de inyección resuelto espontáneamente. En el estudio de Weinberg (21) no se presentó eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con la vacuna.

Adicionalmente, el estudio de Gouvea (15) informó que la carga viral media de VIH no varió en los niños con VIH vacunados ($p=0.635$). Entre cuatro a ocho semanas después de la primera dosis de vacuna, dos de once niños con cargas virales de VIH indetectables presentaron un nivel detectable de ARN del VIH (2,9 y 2,7 log copias/ml). Sin embargo, la carga de VIH volvió a ser indetectable en ambos niños antes de la segunda dosis.

4.2.4. Duración de la protección después de la inmunización

En el estudio de Weinberg (21) se evaluó la presencia de anticuerpos contra el VHA 18 meses después de la aplicación de la segunda dosis de la vacuna. De 120 participantes, 108 (90%) tenían títulos de anticuerpos protectores persistentes, mientras que 12 (10%) no los tenían. Entre quienes no los tenían, dos participantes nunca presentaron respuesta protectora, nueve tuvieron títulos de anticuerpos de ≥ 20

a $\leq$ 250 mUI/mL tras la segunda dosis y uno tuvo títulos de anticuerpos de 329 mUI/mL tras la segunda dosis. Los sujetos con bajas respuestas de anticuerpos después de dos dosis de la vacuna contra el VHA tuvieron menor probabilidad de mantener seropositividad 18 meses después que aquellos con altas respuestas de anticuerpos ($p= 0.0003$). En adición, el estudio de Crisinel (13), identificó antes del enrolamiento cuatro niños inmunizados con dos dosis seronegativos, quienes fueron vacunados entre 3.5-7 años antes.

4.3. Recomendaciones sobre la vacunación contra VHA en niños con VIH

NIH/CDC/IDSA/PIDS (Estados Unidos) (22): se debe inmunizar contra VHA a todos los niños de 12 a 23 meses con VIH, con dos dosis separadas por al menos 6 meses. Los niños que no estén completamente vacunados a los dos años pueden vacunarse en las siguientes visitas de control pediátrico. La vacuna contra VHA también se recomienda para personas ≥ 24 meses que viven en áreas donde los programas de vacunación se dirigen a niños mayores, que tienen un mayor riesgo de infección, o para quienes se desea inmunidad contra la hepatitis A.

World Health Organization (23): no se establecen recomendaciones específicas para niños con VIH. La vacunación contra VHA se recomienda sea incluida como parte de los esquemas nacionales de inmunización de mayores de 1 año si está indicado en base a la incidencia de hepatitis A, cambios en la endemidad de alta a intermedia y consideraciones de costo-efectividad. En entornos de endemidad baja y muy baja, se debe considerar la vacunación dirigida a grupos de alto riesgo. La vacuna inactivada contra el VHA está autorizada para la administración intramuscular en un esquema de dos dosis y la primera dosis se administra a la edad de 1 año o más. El intervalo entre la primera y la segunda dosis es flexible (desde los 6 meses hasta los 4-5 años) pero suele ser de 6-18 meses. Los países pueden considerar un esquema de una dosis, comparable en términos de efectividad, menos costosa y más fácil de implementar. Sin embargo, en individuos con riesgo sustancial de contraer hepatitis A y en individuos inmunodeprimidos, se prefiere un esquema de dos dosis.

Ministerio de Salud y Protección Social (Colombia) (24): la inmunización con la vacuna inactivada contra hepatitis A en menores de 13 años que viven con VIH, debe ser aplicada de acuerdo con el calendario vacunal del esquema PAI, es decir, una primera dosis a los 12 meses de edad y una segunda dosis a los 18 meses de edad.

Ministerio de Salud Pública (Ecuador) (25): el esquema de vacunación para expuestos perinatales y niños con diagnóstico de VIH incluye una dosis de vacuna contra VHA a los 12 meses de edad.

V. CONCLUSIONES

- En los diferentes estudios, la seroprevalencia inicial de anticuerpos contra el virus de la hepatitis A (VHA) fue muy baja, con una mediana de 12.2%, lo cual indica una gran proporción de niños con VIH susceptibles a la infección por VHA.
- La aplicación de una primera dosis de vacuna contra VHA produjo una mediana de seroconversión de 76.7%, mientras que una segunda dosis alcanzó una mediana de seroconversión del 98%.
- El estado inicial de linfocitos T CD4+ fue un importante predictor de la concentración de anticuerpos contra el VHA tras la inmunización. Un mayor recuento o porcentaje inicial de CD4 se asoció con mayor seroconversión, títulos de anticuerpos más altos y mayor probabilidad de mantener seropositividad 18 meses después de la segunda dosis.
- Resultados de un único estudio muestran que 18 meses después de la aplicación de la segunda dosis de la vacuna contra VHA, un 8.3% de niños dejaron de tener anticuerpos protectores contra el VHA.
- Resultados de un único estudio muestran que la aplicación de una tercera dosis de vacuna contra VHA 18 meses después de la segunda dosis no alteró el porcentaje personas con seroconversión, pero produjo mayores concentraciones de anticuerpos que quienes solo recibieron dos dosis.
- La vacunación contra el VHA en niños con VIH produjo eventos adversos leves y en su mayoría autolimitados. La carga viral media de VIH no varió en los niños con VIH vacunados.
- El NIH de Estados Unidos y el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia recomiendan dos dosis de vacunas contra VHA en niños con VIH a los 12 y 18 meses. El Ministerio de Salud Pública de Ecuador recomienda solo una dosis a los 12 meses. La Organización Mundial de la Salud recomienda la inmunización contra VHA con un esquema de dos dosis en grupos de riesgo de contraer hepatitis A e inmunodeprimidos.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

AA formuló la estrategia de búsqueda, realizó la lectura crítica de artículos y redactó la versión preliminar del documento. NR y EG supervisaron cada etapa del desarrollo. La versión final fue revisada y aprobada por todos los autores.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. Brown LK, Lourie KJ, Pao M. Children and adolescents living with HIV and AIDS: a review. *J Child Psychol Psychiatry*. 2000;41(1):81–96.
2. Noreña-Herrera C, Rojas CA, Cruz-Jiménez L. HIV prevalence in children and youth living on the street and subject to commercial sexual exploitation: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2016;32(10):e00134315.
3. Slogrove AL, Powis KM, Johnson LF, Stover J, Mahy M. Estimates of the global population of children who are HIV-exposed and uninfected, 2000–18: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(1):e67–75.
4. Abu-Raya B, Kollmann TR, Marchant A, MacGillivray DM. The Immune System of HIV-Exposed Uninfected Infants. *Front Immunol*. 2016;7:383.
5. Falconer O, Newell M-L, Jones CE. The Effect of Human Immunodeficiency Virus and Cytomegalovirus Infection on Infant Responses to Vaccines: A Review. *Front Immunol*. 2018;9:328.
6. Saloojee H, Violari A. Regular review: HIV infection in children. *BMJ*. 2001;323(7314):670–4.
7. Shen R, Wang A-L, Pan X-P, Qiao Y-P, Wang Q, Wang X-Y, et al. Levels of vaccination coverage among HIV-exposed children in China: a retrospective study. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):18.
8. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):630–42.
9. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. octubre de 2005;118 Suppl 10A:75S-83S.
10. Phung B-C, Launay O. Vaccination against viral hepatitis of HIV-1 infected patients. *Hum Vaccines Immunother*. 2012;8(5):554–9.
11. Leclercq E, Leeftang MMG, van Dalen EC, Kremer LCM. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. *J Pediatr*. 2013;162(3):629-634.e2.
12. Belderok S-M, Sonder GJB, van Rossum M, van Dijk-Hummelman A, Hartwig N, Scherpbier H, et al. Evaluation of immune responses to combined hepatitis A and B vaccine in HIV-infected children and children on immunosuppressive medication. *Vaccine*. 2013;31(38):4156–63.
13. Crisinel PA, Posfay-Barbe KM, Aebi C, Cheseaux J-J, Kahlert C, Rudin C, et al. Determinants of hepatitis A vaccine immunity in a cohort of human immunodeficiency virus-infected children living in Switzerland. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2012;19(11):1751–7.
14. Fernández-Ibieta M, Ramos JT, González-Tomé MI, Guillén S, Navarro M, Cilleruelo MJ. Anticuerpos anti-VHB y VHA en niños y adolescentes con VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(8):449–52.
15. Gouvea AFTB, De Moraes-Pinto MI, Ono E, Dinelli MIS, Machado DM, Weckx LY, et al. Immunogenicity and tolerability of hepatitis A vaccine in HIV-infected children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005;41(4):544–8.

16. Mutsaerts EAML, Nunes MC, Bhikha S, Ikulinda BT, Jose L, Koen A, et al. Short-term immunogenicity and safety of hepatitis-A and varicella vaccines in HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed South African children. *Vaccine*. 2020;38(22):3862–8.
17. Saksawad R, Likitnukul S, Warachit B, Hanvivatvong O, Poovorawan Y, Puripokai P. Immunogenicity and safety of a pediatric dose virosomal hepatitis A vaccine in Thai HIV-infected children. *Vaccine*. 2011;29(29–30):4735–8.
18. Siberry GK, Collier RJ, Henkle E, Kiefner C, Joyner M, Rogers J, et al. Antibody response to hepatitis A immunization among human immunodeficiency virus-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(5):465–8.
19. Sticchi L, Bruzzone B, Caligiuri P, Rappazzo E, Lo Casto M, De Hoffer L, et al. Seroprevalence and vaccination coverage of vaccine-preventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(1):263–9.
20. Sudjaritruk T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Antibody responses to hepatitis A virus vaccination in Thai HIV-infected children with immune recovery after antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(3):256–9.
21. Weinberg A, Gona P, Nachman SA, Defechereux P, Yogev R, Hughes W, et al. Antibody responses to hepatitis A virus vaccine in HIV-infected children with evidence of immunologic reconstitution while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2006;193(2):302–11.
22. Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S, Brady MT, Dominguez KL, Handelsman E, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32 Suppl 2:i-KK4.
23. World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines. Geneva, Switzerland: WHO; 2012. 16 p.
24. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Fondo de Poblaciones de las Naciones Unidas. Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad. Bogotá, Colombia: MSPS/UNFPA; 2014.
25. Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños, adolescentes y adultos. Guía de Práctica Clínica. Quito, Ecuador: MSP; 2019.
26. Bruzese E, Pagano F, Diana A, Punzi L, Guarino A. Protection of Vaccine Preventable Diseases in a Population of HIV-Infected Children: A 3 Years Prospective Study. *Vaccines*. 2021;9(11):1331.
27. Koen A, Madhi S, Lyabis O, Vidor E, Cowper B, Marais T, et al. Immunogenicity and safety of a hexavalent pediatric vaccine in HIV-exposed infected and uninfected infants in Republic of South Africa. *Hum Vaccines Immunother*. 2021;17(6):1770–8.
28. Neukam K, Delgado Fernández M, Hernández Quero J, Rivero-Juárez A, Llaves-Flores S, Jiménez Oñate F, et al. Brief Report: Response to Hepatitis A Virus Vaccine in HIV-Infected

- Patients Within a Retrospective, Multicentric Cohort: Facing Hepatitis A Outbreaks in the Clinical Practice. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2019;81(1):e1–5.
29. Succi RCM, Krauss MR, Harris DR, Machado DM, de Moraes-Pinto MI, Mussi-Pinhata MM, et al. Immunity After Childhood Vaccinations in Perinatally HIV-exposed Children With and Without HIV Infection in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(4):304–9.
 30. Lin K-Y, Chen G-J, Lee Y-L, Huang Y-C, Cheng A, Sun H-Y, et al. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(20):3589–606.
 31. Simani OE, Izu A, Violari A, Cotton MF, van Niekerk N, Adrian PV, et al. Effect of HIV-1 exposure and antiretroviral treatment strategies in HIV-infected children on immunogenicity of vaccines during infancy. *AIDS Lond Engl*. 2014;28(4):531–41.
 32. Reikie BA, Naidoo S, Ruck CE, Slogrove AL, de Beer C, la Grange H, et al. Antibody responses to vaccination among South African HIV-exposed and unexposed uninfected infants during the first 2 years of life. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2013;20(1):33–8.
 33. Horster S, Laubender RP, Lehmeier L, Ankerst DP, Eberle J, Reinert R, et al. Influence of antiretroviral therapy on immunogenicity of simultaneous vaccinations against influenza, pneumococcal disease and hepatitis A and B in human immunodeficiency virus positive individuals. *J Infect*. 2010;61(6):484–91.
 34. Myers C, Posfay-Barbe KM, Aebi C, Cheseaux J-J, Kind C, Rudin C, et al. Determinants of vaccine immunity in the cohort of human immunodeficiency virus-infected children living in Switzerland. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):996–1001.

X. ANEXOS

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

PubMed

N°	Búsquedas	Resultados
#1	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*	6034111
#2	allchild[Filter]	3773854
#3	#1 OR #2	6034111
#4	Hepatitis A Vaccines [mh]	1771
#5	Hepatitis A [mh]	20687
#6	Hepatitis A Virus, Human [mh]	563
#7	Hepatitis A Antibodies [mh]	1250
#8	Hepatitis A Antigens [mh]	174
#9	hepatitis [tiab] AND (vaccin* [tiab] OR immuni* [tiab] OR seroprotec* [tiab])	23161
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	41950
#11	HIV [mh]	103610
#12	HIV Infections [mh]	299286
#13	Acquired Immunodeficiency Syndrome [mh]	77165
#14	HIV [tiab] OR AIDS* [tiab] OR HIV/AIDS [tiab]	412616
#15	"Human immunodeficiency virus" [tiab]	92429
#16	"acquired immunodeficiency syndrome" [tiab]	20188
#17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	470742
#18	#3 AND #10 AND #17	1140
#19	english [lang] OR spanish [lang]	28938454
#20	#18 AND #19	1056

Fecha de última búsqueda: 27 de noviembre de 2021

The Cochrane Library

N°	Búsquedas	Resultados
#1	(Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child* OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school* OR prematur* OR preterm*)	428498
#2	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	710
#3	#1 OR #2	428498
#4	MeSH descriptor: [Hepatitis A Vaccines] explode all trees	241
#5	MeSH descriptor: [Hepatitis A] explode all trees	1442
#6	MeSH descriptor: [Hepatitis A Virus, Human] explode all trees	29
#7	MeSH descriptor: [Hepatitis A Antibodies] explode all trees	129
#8	MeSH descriptor: [Hepatitis A Antigens] explode all trees	0
#9	(hepatitis AND (vaccin* OR inmuni* OR seroprotec*)):ti,ab,kw	3430
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4515
#11	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	3188
#12	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	13150
#13	MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees	2005
#14	(HIV OR AIDS*):ti,ab,kw	33311
#15	("Human immunodeficiency virus"):ti,ab,kw	12669
#16	("acquired immunodeficiency syndrome"):ti,ab,kw	2335
#17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	34235
#18	#3 AND #10 AND #17	115

Fecha de última búsqueda: 27 de noviembre de 2021

Web of Science

N°	Búsquedas	Resultados
#1	((AB=(Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child* OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school* OR prematur* OR preterm*)) AND AB=(hepatitis AND (vaccin* OR inmuni* OR seroprotec*))) AND AB=("Human immunodeficiency virus" OR "acquired immunodeficiency syndrome" OR HIV OR AIDS* OR HIV/AIDS)	252

Fecha de última búsqueda: 27 de noviembre de 2021

Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra hepatitis A en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Serie Revisiones rápidas N° 11-2021

LILACS

N°	Consulta	Ítems
1	Infan\$ OR newborn OR new-born\$ OR perinat\$ OR neonat\$ OR baby OR baby\$ OR babies OR toddler\$ OR minors OR minors\$ OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl\$ OR kid OR kids OR child OR child\$ OR children\$ OR schoolchild\$ OR schoolchild OR school child\$ OR adolescen\$ OR juvenil\$ OR youth\$ OR teen\$ OR under\$age\$ OR pubescen\$ OR pediatric\$ OR paediatric\$ OR peadiatric\$ OR school\$ OR prematur\$ OR preterm\$ [Palabras] and hepatitis AND (vaccin\$ OR inmuni\$ OR seroprotect\$) [Palabras del título] and "Human immunodeficiency virus" OR "acquired immunodeficiency syndrome" OR HIV OR AIDS\$ OR HIV/AIDS [Palabras]	6

Fecha de última búsqueda: 27 de noviembre de 2021

Guías de Práctica Clínica

Búsqueda en organismos elaboradores y/o recopiladores de GPC

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	HIV, vaccine, hepatitis	1	0	Diferente tópico
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	HIV, vaccine, hepatitis	1	0	Manejo de hepatitis C
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	VIH, vacuna, hepatitis	0	0	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	VIH, vacuna, hepatitis	4	0	GPC en adultos (1), no contiene recomendaciones sobre vacuna contra VHA (1), GPC sobre VHB (1), GPC sobre VHC (1)
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	VIH, vacuna, hepatitis	1	1	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	VIH, vacuna, hepatitis	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	VIH, vacuna, hepatitis	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	VIH, vacuna, hepatitis	0	0	
World Health Organization (WHO)	VIH, vacuna, hepatitis	1	1	

Fecha de última búsqueda: 27 de noviembre de 2021

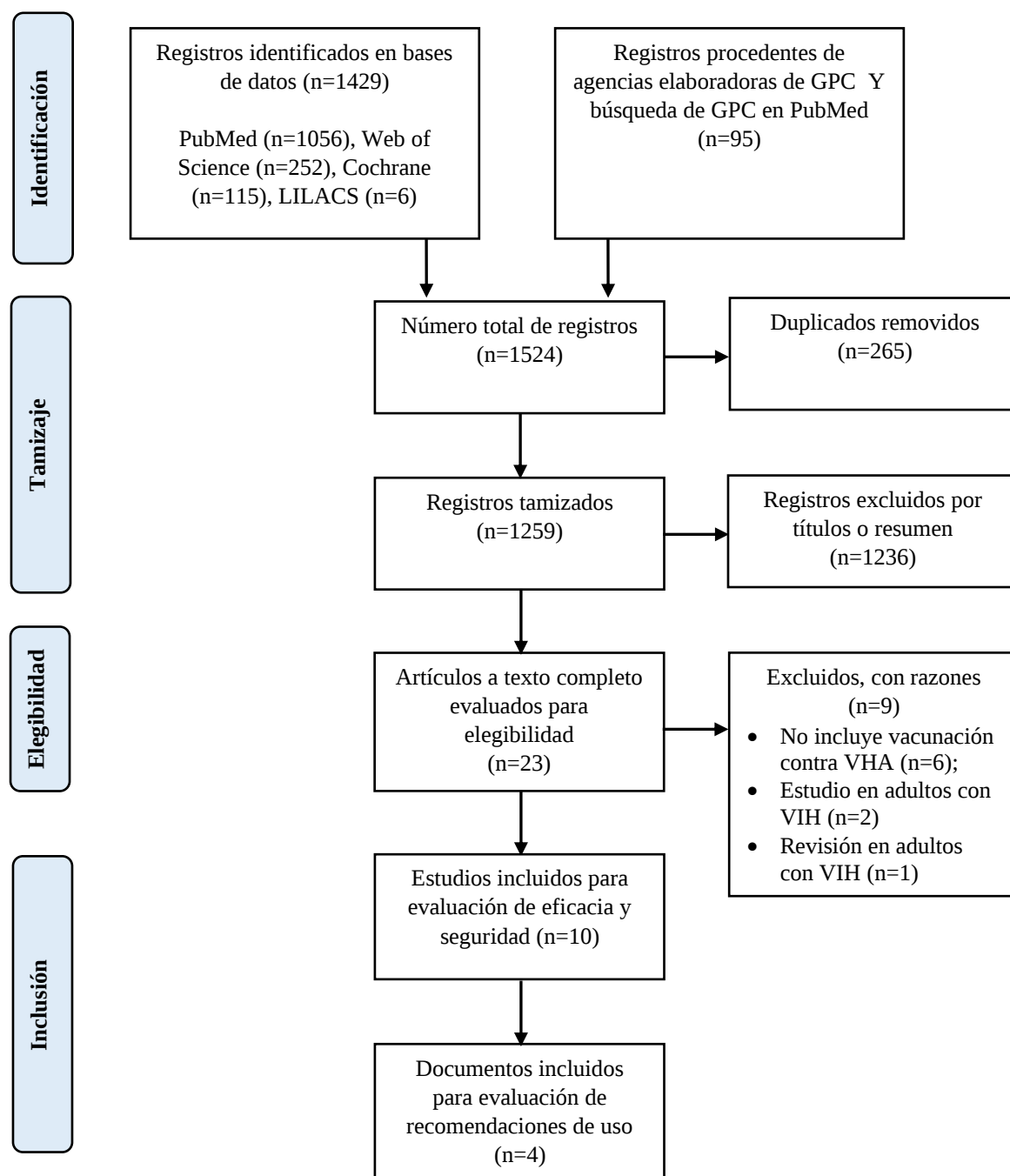
*Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra hepatitis A en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Serie Revisiones rápidas N° 11-2021*

PubMed

N°	Búsquedas	Resultados
#1	"Guideline"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Consensus"[mh] OR "consensus development conference, nih"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "consensuses"[ti] OR "Consensus"[ti] OR "position statement"[ti] OR "position statements"[ti] OR "practice parameter"[ti] OR "practice parameters"[ti] OR "appropriate use criteria"[ti] OR "appropriateness criteria"[ti] OR "guidance statement"[ti] OR "guidance statements"[ti] OR "Guideline"[ti] OR "guidelines"[ti]	145400
#2	Hepatitis A Vaccines [mh] OR Hepatitis A [mh] OR Hepatitis A Virus, Human [mh] OR (hepatitis AND (vaccin* OR immuni* OR seroprotect*))	47606
#3	HIV [mh] OR HIV Infections [mh] OR Acquired Immunodeficiency Syndrome [mh] OR HIV [tiab] OR AIDS* [tiab] OR HIV/AIDS [tiab] OR "Human immunodeficiency virus" [tiab] OR "acquired immunodeficiency syndrome" [tiab]	471009
#4	#1 AND #2 AND #3	86

Fecha de última búsqueda: 27 de noviembre de 2021

ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios



ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante lectura a texto completo

	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Bruzzese <i>et al.</i> (26)	No incluye vacunación contra VHA
2	Koen <i>et al.</i> (27)	No incluye vacunación contra VHA
3	Neukam <i>et al.</i> (28)	Estudio en adultos con VIH
4	Succi <i>et al.</i> (29)	No incluye vacunación contra VHA
5	Lin <i>et al.</i> (30)	Revisión en población adulta con VIH
6	Simani <i>et al.</i> (31)	No incluye vacunación contra VHA
7	Reikie <i>et al.</i> (32)	No incluye vacunación contra VHA
8	Horster <i>et al.</i> (33)	Estudio en adultos con VIH
9	Myers <i>et al.</i> (34)	No incluye vacunación contra VHA

ANEXO 4. Características de los participantes y estudios incluidos

Nº	Autor, año	País	n	Diseño	Población	Edad [mediana (RIC)]	% varones	CD4	Carga viral	TAR	Financiamiento	Conflictos de interés
1	Mutsaerts 2020	Sudáfrica	135	Exp.	Niños expuestos a VIH no infectados (n=35) y no expuestos a VIH (n=100) con ausencia de vacunación o enfermedad por VHA	18 meses (18.0-18.1)	56%	ND	ND	ND	Gobierno	Si (financieros)
2	Belderok, 2013	Países Bajos	67	Exp.	Niños infectados por VIH con recuento de CD4>15% sin vacunación previa contra VHA	10 años (7-12)	55%	Mediana: 858 células /mm3 (RIC 603-1134) ≥ 500 células mm3= 90%	Mediana: 39 copias/mL (RIC: 38–107); < 50 copias/mL= 69%	89%	Gobierno	Ninguno
3	Crisinel, 2012	Suiza	62	Exp.	Niños diagnosticados con infección por VIH	11 años (rango: 3.4-21.2)	47%	Mediana: 756 células/uL (RIC 564-1083)	Mediana: 1.3 log10 copias/ml (RIC: 1.3–3)	79.3%	Gobierno	No declarados
4	Fernández-Ibiza, 2009	España	121	Obs.	Niños infectados con VIH	12 años (9-15)	45.5%	Mediana: 739 células /mm3 (RIC 530-994)	Mediana: 138 copias/mL (RIC: 50–4593)	82.8%	No declarado	No declarados
5	Gouvea, 2005	Brasil	59	Exp.	32 niños con infección por VIH y 27 niños con seroreversión (SR)	HIV [media (rango)]: 5.5 años (1.9–9.3) SR [media (rango)]: 5.1 años (1.6–9.4)	ND	Media: 1483 células /mm3 (rango: 572–2717)	Media: 3.26 log copias/ml (rango: <400-5.4)	90.6%	Gobierno (GSK proporcionó las vacunas)	Ninguno

Continúa en la siguiente página...

Continuación...

N°	Autor, año	País	n	Diseño	Población	Edad [mediana (RIC)]	% varones	CD4	Carga viral	TAR	Financiamiento	Conflictos de interés
6	Saksawad, 2011	Tailandia	45	Exp.	Niños infectados por VIH sin antecedentes de vacunación o infección por VHA y que no hayan recibido otra vacuna en las 4 semanas previas	Media: 10.4 años (rango: 3-16)	47.7%	Media: 749 células/mm3 (rango: 8–1743)	<log10 1.7 copias/ml (69%)	95%	Universidad	Ninguno
7	Siberry, 2008	Estados Unidos	129	Obs.	Niños y adolescentes infectados por el VIH	NR	43.4%	ND	ND	99%	No declarado	No declarados
8	Sticchi, 2015	Italia	39	Obs.	Pacientes infectados perinatalmente por VIH-1	Media (rango) 18.1 años (6–28)	48.7%	Media: 702 células/mm3 (rango: 2–1476)	Media: 24,634 copias/mL (rango: 2–564,300)	94.8%	No declarado	Ninguno
9	Sudjaritruk, 2011	Tailandia	98	Exp.	Niños y adolescentes infectados por VIH con evidencia de recuperación inmune (CD4≥15% o 200≥ células/ L) por al menos 3 meses después de recibir tratamiento antiretroviral	Media (rango) 12.5 años (7.1–17.1)	48%	Media 30.0% SD: 6.1 (range: 17.0–47.0)	Media: 1.8 log10 copias/mL SD: 0.3 (rango: 1.7–3.7)	Excluidos	No declarado	No declarados
10	Weinberg, 2006	Estados Unidos	235	Exp.	Niños y adolescentes infectados por VIH que recibieron profilaxis contra P. carinii durante al menos 6 meses, TARGA estable, %CD4 ≥ 25% para <6 años y ≥20% para >6 años, ausencia de infección o vacunación previa contra la hepatitis A	Mediana: 9.1 años	47%	Mediana: 856 células/uL	Mediana: 483 copias/mL	100%	Gobierno	Ninguno

Abreviaturas empleadas: Exp.: Experimental; ND: no disponible; Obs.: observacional; RIC: rango intercuartílico; TAR: tratamiento antirretroviral; VHA: virus de la hepatitis A; VIH: virus de inmunodeficiencia humana

ANEXO 5. Características de las intervenciones

Nº	Autor, año	Marca (fabricante)	Antígenos (concentración)	Tipo	Número de dosis (tiempo entre dosis)	Descripción de la intervención
1	Mutsaerts 2020	Avaxim® (Sanofi Pasteur)	VHA (80 U)	Inactivada	Una dosis	195 niños no expuestos al VIH y 64 expuestos al VIH pero no infectados (HEU) recibieron una dosis de la vacuna HAV a los 18 meses de edad.
2	Belderok, 2013	Ambirix® (GlaxoSmithKline)	VHA/VHB (720 UE/20 ug HBs)	Inactivada	2 (26-30 semanas)	67 niños infectados con VIH y susceptibles a VHA recibieron dos dosis de la vacuna HAV
3	Crisinel, 2012	Havrix® (GlaxoSmithKline)	VHA (720 UE)	Inactivada	2 (mínimo 4 meses)	Los niños fueron inmunizados según su condición en la línea de base: No inmunizados seronegativos: dos dosis Inmunizados con 1 dosis (seronegativos o seropositivos): 1 dosis de refuerzo Completamente inmunizados seronegativos: 1 dosis adicional
		Twinrix® (GlaxoSmithKline)	VHA/VHB (720 UE/20 ug HBs)	Inactivada	2 (mínimo 16 semanas)	
4	Gouvea, 2005	Havrix® (GlaxoSmithKline)	VHA (720 UE)	Inactivada	2 (24 semanas)	32 niños infectados con VIH y 27 con seroreversión recibieron dos dosis de la vacuna HAV
5	Saksawad, 2011	Epaxal® (Berna Biotech)	VHA (24 UI)	Inactivada (viroosomal)	2 (6 semanas)	45 niños infectados con VIH recibieron dos dosis de la vacuna HAV
6	Siberry, 2008	Havrix® (GlaxoSmithKline)	VHA (720 UE)	Inactivada	No informado	Se evaluó la prevalencia de anticuerpos frente al VHA en una cohorte de niños y adolescentes infectados por el VIH con seguimiento activo enrolados entre 1986 y 2005. Los niños pudieron recibir Havrix® o Vaqta® durante el periodo de seguimiento
		Vaqta® (Merck)	VHA (50 U)	Inactivada	No informado	
7	Sudjaritruk, 2011	Havrix® (GlaxoSmithKline)	VHA (720 UE)	Inactivada	2 (24 semanas)	Los niños que no tuvieron anticuerpos protectores contra VHA recibieron 2 dosis de la vacuna contra el VHA Havrix (720 unidades ELISA de VHA inactivado) con 6 meses de diferencia
8	Weinberg, 2006	Havrix® (GlaxoSmithKline)	VHA (720 UE)	Inactivada	2 (24 semanas)	235 niños con %CD4 $\geq$ 20% recibieron 2 dosis de vacuna con 24 semanas de diferencia y 117 recibieron una tercera dosis de vacuna después de 104 semanas.

Abreviaturas empleadas: HBs: antígeno de superficie de hepatitis B; UE: unidades ELISA; VHA: virus de la hepatitis A; VIH: virus de inmunodeficiencia humana

ANEXO 6. Resumen de inmunogenicidad de las vacunas contra VHA según dosis

N°	Autor, año	Seroconversión (definición)	Primera dosis	Segunda dosis
1	Belderok, 2013	anti-HAV ≥ 20 mIU/mL	Total: 44/62 (71%) GMC: 40 mIU/mL Recuento de CD4 al enrolamiento, mediana, células/mm³ >200 to <500: 3/4 (75%) ≥ 500 : 41/58 (71%) Carga viral al enrolamiento, mediana, copias/mL <50: 33/43 (77%) 50–1000: 8/12 (67%) >1000: 3/7 (43%) Con cART al momento de la vacunación No: 2/5 (40%) Si: 42/57 (74%)	Total: 66/67 (99%) GMC: 327 mIU/mL Recuento de CD4 al enrolamiento, mediana, células/mm³ >200 to <500: 5/5 (100%) ≥ 500 : 61/62 (98%) Carga viral al enrolamiento, mediana, copias/mL <50: 45/46 (98%) 50–1000: 13/13 (100%) >1000: 8/8 (100%) Con cART al momento de la vacunación No: 6/6 (100%) Si: 60/61 (98%)
2	Crisinel, 2012	Concentración anti-HAV ≥ 10 mIU/mL	Total: 24/29 (86%) Twinrix (GMC: 58 mIU/ml; IC 95%: 34–98) vs Havrix (GMC: 51 mIU/ml; IC 95%: 29–91) (no significativo)	Total: 32/33 (97%) Twinrix (GMC: 983 mIU/ml; IC 95%: 488–1981) vs Havrix (GMC: 912 mIU/ml; IC 95%: 509–1636) (no significativo)
4	Gouvea, 2005	Concentración anti-HAV ≥ 20 mIU/mL	HIV (+): 27/31 (87.1%) MGC (82.4 mIU/mL; IC 95%: 50.0–135.7) Seroreversión: 18/25 (72%) MGC (62.0 mIU/mL; IC 95%: 32.0–120.1)	HIV (+): 31/31 (100%) MGC (2180.2 mIU/mL; IC 95%: 1226.5–3875.5) Seroreversión: 25/25 (100%) MGC (3627.6 mIU/mL; IC 95%: 2144.4–6136.5)
5	Saksawad, 2011	Concentración anti-HAV ≥ 20 mIU/mL	Total: 27/38 (71%) MGC (106.5 mIU/mL; IC 95%: 57.5–204.2) <u>% CD4</u> >24%: 12/12 (100%) MGC (182.8 mIU/mL; IC 95%: 49.0–660.7) 15–24%: 15/19 (79%) MGC (72 mIU/mL; IC 95%: 39.8–125.9) <15%: 0/7 (0%)	Total: 38/38 (100%) MGC (3486 mIU/mL; IC 95%: 3090.3–3890.5) <u>% CD4</u> >24%: 12/12 (100%) MGC (3486.7 mIU/mL; IC 95%: 3090.3–3890.5) 15–24%: 19/19 (100%) MGC (3856.7 mIU/mL; IC 95%: 3311.3–4365.2) <15%: 6/6 (100%) MGC (2647 mIU/mL; IC 95%: 2454.7–2818.4)

Continúa en la siguiente página...

Continuación...

Nº	Autor, año	Seroconversión (definición)	Primera dosis	Segunda dosis	Tercera dosis
6	Siberry, 2008	IgG anti-HAV positivo		Total: 71/84 (84.5%) Carga viral (copias/mL) <400: 95.3% (IC 95%: 84.2–99.4%) 400–9999: 81.0% (IC 95%: 58.1–94.6%) >10000: 65.0% (IC 95%: 40.8–84.6%) CD4 (%) <15%: 37.5% (IC 95%: 8.5–75.5%) 15–29%: 76.2% (IC 95%: 52.8–91.8%) > 25%: 94.5% (IC 95%: 84.9–98.9%)	
8	Sudjaritruk, 2011	Concentración anti-HAV ≥ 20 mIU/mL	59/86 (68.6%) MGC (46.2 mIU/mL)	Total: 85/86 (98%) MGC (520.95 mIU/mL)	
9	Weinberg, 2006	Concentración anti-HAV ≥ 20 mIU/mL		Semana 32 (8 semanas después de la segunda dosis) 146/151 (97%) MGC (320 mIU/mL) 80/151 (53%) tuvieron respuesta de anticuerpos alta (títulos de anticuerpos ≥ 250 mUI/ml)	Semana 104 (tercera dosis) 74/76 (97%) 58/76 (76%) con títulos de anticuerpos ≥ 250 mIU/mL
10	Mutsaerts 2020	Cambio en índice S/CO de <1.00 a ≥ 1.00	Total: 28/34 82.4% (IC 95%: 65.5–93.2) Sin diferencias en comparación a un grupo de niños no expuestos a VIH		